

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu penyebab kematian di dunia terbanyak dan merupakan penyebab utama disabilitas pada orang dewasa serta dapat menyebabkan kematian. *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan stroke sebagai suatu gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global dan berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada tindakan pembedahan atau kematian) yang penyebabnya adalah penyakit vaskular dan bukan oleh sebab lain. *European Union Stroke Initiative* (EUSI) mendefinisikan stroke atau serangan otak sebagai suatu defisit neurologis yang mendadak, mengenai susunan saraf pusat, dan disebabkan oleh peristiwa non-hemoragik (iskemik) maupun hemoragik (Laborde *et al.*, 2012). Kejadian iskemik berkembang seiring dengan waktu dilihat dari *gross appearance* yang terjadi pada otak. Perubahan iskemik temporal terjadi dalam tiga tahap: 1) akut (1 hari - 1 minggu), pada tahap ini daerah yang terlibat lunak, edematous dan detail anatomi tidak jelas; 2) subakut (1 minggu - 1 bulan), pada tahap ini terjadi

ronis (> 1 bulan), pada tahap ini jaringan yang rusak telah mengalami fagositosis dan terbentuk kavitas dengan gliosis di sekitarnya (Anonim, 2017a).

Stroke terdiri dari stroke iskemik (non hemoragik) yang merupakan 80% total stroke, disebabkan adanya trombosis *in situ* yang berasal dari

ruptur plak aterosklerosis dan adanya emboli yang berasal dari luar otak misalnya bifurkasio arteri karotis dan *atrial fibrillation* (Hennerici, 2004; Wardlaw *et al.*, 2009) serta stroke hemoragik sebesar 20% dengan berbagai macam faktor risiko. Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau rusaknya jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga menyebabkan kebutuhan darah dan oksigen ke jaringan otak terganggu dan menurun drastis (Sjahrir, 2003).

Prevalensi stroke iskemik di Jawa Tengah tahun 2012 sebesar 0,07% lebih rendah dibandingkan tahun 2011 yaitu sebesar 0,09% dengan prevalensi tertinggi adalah Kota Salatiga sebesar 1,16% (Depkes, 2012). Kejadian stroke terbanyak adalah pada usia  $\geq 75$  tahun, namun tidak ada perbedaan antara prevalensi pada jenis kelamin pria ataupun wanita (Balitbangkes, 2013). Data pasien stroke iskemik dan stroke hemoragik di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi (RSDM) pada tahun 2016 adalah 3.869 orang atau sekitar 28,9% dari jumlah total kunjungan pasien saraf di poli rawat jalan maupun rawat inap dengan prevalensi pasien stroke iskemik sebesar 81,2% (RSDM, 2016).

Prinsip dasar stroke iskemik adalah aterosklerotrombosis yang dimulai dengan ruptur plak arteri, aktivasi kaskade koagulasi dan platelet, pembentukan thrombus serta aliran darah di otak yang mendadak berkurang (Singh, 2004; Schulman dan Fessler, 2001). Nekrosis yang terjadi pada kejadian stroke merupakan hasil dari hilangnya substrat metabolik dan apoptosis yang terjadi akibat efek dari kerusakan yang disebabkan oleh

inflamasi dan stress oksidatif. Pada infark serebri penyebab dari proses terjadinya iskemia itu berasal dari adanya obstruksi pada aliran darah (Maas dan Furie, 2009). Prognosis pasien stroke sangat tergantung pada penatalaksanaan dan manajemen stroke yang bertujuan menurunkan morbiditas dan mortalitas serta mencegah *recurrent stroke* yang bisa terjadi pada sekitar 20% penderita pasien serta perbaikan kualitas hidup (PERDOSSI, 2011).

Dalam mengevaluasi derajat keparahan pasien stroke klinisi menggunakan *scoring* untuk melihat adanya kejadian defisit neurologis dan perkembangan pasien secara mendetail. *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) mengevaluasi derajat keparahan stroke untuk melihat adanya kejadian defisit neurologis (*neurological impairment*) dan terdiri dari 11 komponen pemeriksaan yaitu tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapang pandang, *fasial palsy*, motorik, ataksia, sensori, *dysarthria* dan ekstensi/*inattention*, merupakan suatu pemeriksaan sistematis yang digunakan untuk mengetahui derajat keparahan stroke yang sedang dialami pasien. Skor NIHSS diperiksa saat pasien datang ke RS dan saat pasien pulang. Keunggulannya adalah penilaian dapat dilakukan < 15 menit, banyak dipergunakan, telah divalidasi, berguna pada stroke akut, mudah dipelajari, pemakaian skor yang sederhana dan tingkat reliabilitasnya tinggi diantara pengguna skor. Namun NIHSS kurang baik untuk kondisi stroke karena gangguan sirkulasi posterior dan gangguan di batang otak (PERDOSSI, 2009; Soertidewi dan Misbach, 2011).

*Functional outcome* dan derajat disabilitas setelah kejadian stroke yang dinilai dengan menggunakan skor *modified Ranking Scale* (mRS) mempunyai reliabilitas dan validitas cukup baik, meliputi aspek kehidupan pribadi sehari-hari yaitu makan, ke kamar kecil, kebersihan diri, berjalan, menyiapkan makanan, pengeluaran rumah tangga, jalan-jalan, belanja harian dan kehidupan sosial yaitu bekerja, tanggung jawab keluarga, aktivitas sosial dan hiburan. Penilaian dilakukan saat pasien pulang dari RS dan 6 bulan atau 1 tahun setelahnya (PERDOSSI, 2009; Stanescu dan Dogaru, 2015). Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis pada pasien stroke yaitu usia, jenis kelamin, ras, derajat keparahan stroke, mekanisme stroke, lokasi infark, penyakit penyerta (misalnya atrial fibrilasi, diabetes melitus (DM) tipe II, *heart failure*, hipertensi dan gagal ginjal), temuan klinis, status sosial ekonomi dan komplikasi yang terjadi (Edwardson dan Dromerick, 2017). *Major predictors* pada *outcome* pasien stroke fase akut adalah usia pasien dan derajat keparahan stroke yang dinilai berdasarkan kerusakan neurologis serta ukuran dan lokasi infark. Beberapa penelitian mengatakan bahwa skor NIHSS merupakan prediktor *outcome* yang baik pada pasien stroke dan penilaian awal derajat keparahan stroke ini merupakan faktor yang mempengaruhi *outcome* baik jangka pendek maupun jangka panjang (Adams *et al.*, 1999; Weimar *et al.*, 2004).

Prediksi *functional outcome* sesudah kejadian stroke iskemik akut sangat diperlukan untuk memberikan informasi lebih awal kepada klinisi. Informasi yang diterima akan mempengaruhi terapi, tindakan paliatif dan

rehabilitasi terhadap pasien. *Biomarkers* yang menggambarkan patofisiologi stroke iskemik akut diharapkan dapat memberi nilai lebih dalam memprediksi *outcome* pasien stroke (Dieplinger *et al.*, 2017). Beberapa *biomarkers* seperti *C-reactive protein* (CRP), *interleukin* (IL)-6, *D-dimer*, *high sensitivity cardiac troponin T* (hs-cTnT), *soluble ST2* (sST2) dan *natriuretic peptide* (NP) dikatakan memiliki nilai prediktor *outcome* pasien stroke iskemik (Whiteley *et al.*, 2009; Saenger dan Christenson, 2010; Whiteley *et al.*, 2012; Greisenegger *et al.*, 2015), namun penelitian yang dilakukan oleh Dieplinger *et al.* tahun 2017 mengatakan kadar *N-terminal-pro brain natriuretic peptide* (NT-pro BNP), IL-6 dan skor NIHSS memiliki nilai *area under curve* (AUC) tertinggi dalam memprediksi mortalitas pasien stroke iskemik akut dibandingkan *biomarkers* lainnya. Namun banyak faktor yang mempengaruhi pemeriksaan kadar IL-6 seperti stres psikologis, hipertensi, diabetes melitus (DM) tipe II, obesitas, merokok dan penyakit kardiovaskular yang dapat meningkatkan kadar IL-6 atau pemberian terapi pada pasien stroke seperti aspirin, statin, *beta blocker* dan *angiotensin converting enzyme-inhibitors* (ACE-inhibitors) yang dapat menurunkan kadar IL-6 (Dziedzic *et al.*, 2003).

*N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide* dan *brain natriuretic peptide* (BNP) merupakan NP yang disintesis dan disekresi miokardium ventrikel jantung, diekspresikan oleh gen pro BNP yang mengandung 108 asam amino, berlokasi pada kromosom 1 dan akan dipecah menjadi bentuk BNP aktif dengan 32 asam amino (asam amino 77-108) dan oleh enzim *furin protease* BNP akan dipecah menjadi bentuk tidak aktif yaitu NT-proBNP

dengan 76 asam amino (Hall, 2003; Weber dan Hamm, 2006). Regangan dinding ventrikel (*cardiac wall stretching*) dan peningkatan tekanan pengisian (*filling pressure*) merupakan stimulus serta sekresi NT-proBNP dan BNP (Doust *et al.*, 2006; Kim dan Januzzi, 2011). Pada individu sehat, kadar BNP dan NT-proBNP adalah sama, namun NT-proBNP memiliki waktu paruh 2 (dua) jam sedangkan waktu paruh BNP 30-60 menit (Janda dan Swiston, 2010).

Mekanisme peningkatan kadar NT-proBNP pada stroke dimulai saat adanya peningkatan aktifitas simpatis yang kemudian diikuti oleh aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) dan jalur *signalling* endothelial, akumulasi ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), pengeluaran sitokin pro inflamasi, stress oksidatif dan stres mekanik, yang akhirnya terjadi peningkatan katekolamin. Peningkatan kadar katekolamin ini akan menyebabkan efek toksis pada miokardium sehingga terjadi *contractile dysfunction*, nekrosis miosit dan apoptosis. Faktor-faktor ini pada akhirnya akan menyebabkan stres pada miokardium dan selanjutnya akan menginisiasi sintesis NP di miokardium ventrikel dan otak (Tomida *et al.*, 1998; Iltumur *et al.*, 2006). Belum ada baku emas untuk pemeriksaan kadar NT-proBNP namun *The Food and Drug Administration* (FDA) merekomendasikan penggunaan metode *electro chemiluminescence immunoassay* (ECLIA) sebagai standar pemeriksaan kadar serum NT-proBNP (Apple dan Jaffe, 2008).

Penelitian yang dilakukan Chen *et al.* (2012) menyatakan adanya kontribusi *independent* dari NT-proBNP dan skor NIHSS pada stratifikasi

prognosis pasien stroke iskemik fase akut dengan nilai *cut off* 1.580,50 pg/mL untuk kadar NT-proBNP dan skor NIHSS > 12,5 pada pasien prognosis lebih buruk dengan sensitivitas sama yaitu 82,6% serta spesifitas 70,7% dan 77,8%. Penelitian Dieplinger *et al.* (2017) dengan analisis multivariat mendapatkan kadar NT-proBNP > 447 ng/L dengan *risk ratio* (RR) = 4,88; 95% *confidence interval* (95% CI) 2,41-9,88 dan  $p < 0,001$ , skor NIHSS > 3 dengan RR = 7,87; 95% CI 3,61-17,16 dan  $p < 0,001$  serta kadar IL-6 > 7 pg/ml dengan RR = 4,09; 95% CI 2,02-8,29 dan  $p < 0,001$  sebagai prediktor *independent* pada mortalitas pasien paska stroke iskemik akut dan kombinasi ketiganya memiliki *outcome* yang paling buruk dengan *mortality rate* 38%. Penelitian yang dilakukan oleh Etgen *et al.*, tahun 2005 mengatakan bahwa kadar NT-proBNP dikaitkan dengan morbiditas pasien stroke namun kondisi ini tidak memiliki implikasi prognosis pada kondisi klinis jika faktor risiko stroke lainnya dipertimbangkan. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini hanya diambil pasien stroke iskemik fase akut yang tidak memiliki kelainan jantung sehingga diharapkan tidak ada peningkatan positif palsu pada pemeriksaan NT-proBNP. Diharapkan pemeriksaan kadar NT-proBNP akan memperbaiki skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pada pasien stroke iskemik fase akut.

#### B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Prevalensi kasus stroke iskemik yang tinggi di RSDM Surakarta.

2. Belum ada penelitian tentang kadar NT-proBNP dan skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut dan *cut off* kadar NT-proBNP pada pasien stroke iskemik fase akut tanpa didasari kelainan jantung.
3. Perlunya *biomarker* stroke iskemik fase akut yang dapat memprediksi *functional outcome* pasien stroke fase akut paska perawatan yang tepat dan mudah dilaksanakan.

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka pertanyaan penelitian ini adalah :

1. Apakah NT-proBNP meningkat pada stroke iskemik fase akut tanpa didasari kelainan jantung?
2. Berapa *cut off* NT-proBNP sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut?
3. Seberapa besar kekuatan hubungan kadar NT-proBNP sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut?

#### C. Tujuan Penelitian

##### 1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis kadar NT-proBNP dan skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut

##### 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kadar NT-proBNP sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut



- b. Untuk mengetahui skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut
- c. Untuk menentukan *cut off* NT-proBNP pada pasien stroke iskemik fase akut

#### D. Manfaat Penelitian

##### 1. Manfaat teoritis

Diharapkan peneliti dapat memberikan informasi ilmiah kepada klinisi dan instansi mengenai kegunaan pemeriksaan kadar NT-proBNP dan skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut

##### 2. Manfaat aplikatif

- a. Dalam bidang akademik dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan mengenai kadar NT-proBNP serum dan skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut
- b. Sebagai sumber informasi bagi klinisi dalam merencanakan tatalaksana dan terapi pada pasien stroke iskemik fase akut
- c. Mungkin dapat digunakan untuk strategi pencegahan sekunder pada pasien stroke iskemik fase akut

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
1	Giannakoulas <i>et al.</i> <i>N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke</i> ( <i>Angiology</i> . 2005. 56 : 723-730)	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membandingkan kadar NT-proBNP pada pasien stroke iskemik fase akut dengan kontrol.</li> <li>• Menilai korelasi kadar NT-proBNP dengan lokasi infark, subtype stroke, ukuran dan skor NIHSS.</li> <li>• Kadar NT-proBNP stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan kadar kontrol yaitu <math>129,9 \pm 9,9</math> fmol/ml dan <math>90,8 \pm 6,3</math> fmol/ml dengan <math>p &lt; 0,005</math>.</li> <li>• Kadar NT-proBNP <i>cardioembolic ischemic</i> (CEI) meningkat lebih tinggi yaitu <math>166,3 \pm 25,3</math> fmol/ml dibandingkan pada pasien non-CEI yaitu <math>108,4 \pm 8,3</math> fmol/ml.</li> <li>• Tidak ada korelasi signifikan antara kadar NT-proBNP dengan ukuran infark dan NIHSS.</li> </ul>
2	Chen <i>et al.</i> <i>The prognostic value of combined NT-proBNP and NIHSS score in patients with acute ischemic stroke</i> ( <i>InternMed</i> . 2012. 51 : 2887-2892)	122	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melihat skor NIHSS dan kadar NT-proBNP sebagai prediktor mortalitas pada pasien stroke iskemik fase akut .</li> <li>• Nilai median kadar NT-proBNP pada pasien meninggal 3.280 pg/ml dengan <i>cut off</i> 1.583,5 pg/ml dan skor NIHSS &gt; 12,5.</li> <li>• Terdapat korelasi signifikan antara kadar NT-proBNP dengan skor NIHSS (<math>r = 0,259</math>; <math>p = 0,004</math>).</li> <li>• Didapatkan <i>odds ratio</i> (OR)=5,001; CI 95% (1,233-20,287); <math>p=0,024</math> pada kadar NT-proBNP &gt; 1.583,5 pg/ml dan OR=1,465; CI 95% (1,191-1,801); <math>p &lt; 0,001</math> pada skor NIHSS &gt; 12,5.</li> </ul>
3	Naveen <i>et al.</i> <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and short term prognosis in acute ischemic stroke</i> ( <i>AnnIndianAcadNeuro</i> . 2015. 18(4) : 435-440)	74	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menilai kadar NT-proBNP sebagai nilai prognosis pada stroke iskemik fase akut.</li> <li>• Terdapat korelasi NT-proBNp dengan NIHSS (<math>r = 0,891</math>; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• <i>Cut off</i> log NT-proBNp pada pasien meninggal &gt; 6,0661 pg/ml sensitivitas 98,2% spesifitas 88,9% AUC 0,979; 95%CI = 0,914-0,998, <math>p = 0,0001</math>.</li> </ul>

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Subjek	Tujuan dan Hasil Penelitian
4	Menon <i>et al.</i> <i>Role of brain natriuretic peptide as a novel prognostic biomarker in acute ischemic stroke</i> (AnnIndianAcadNeuro. 2016. 19(4) : 462-466)	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melihat nilai prognosis BNP pada pasien stroke iskemik fase akut.</li> <li>• Korelasi signifikan kadar BNP dengan skor NIHSS (<math>R^2=0,255</math>; <math>p&lt;0,01</math>), kadar BNP dengan usia (<math>R^2=0,34</math>; <math>p&lt;0,00</math>) serta hubungan fungsional signifikan antara kadar BNP dengan <i>Barthel Index</i> (BI) dengan <math>F=1,921</math> (ANOVA), <math>p = 0,039</math>.</li> </ul>
5	Dieplinger <i>et al.</i> <i>Prognostic value of inflammatory and cardiovascular biomarkers for prediction of 90-day all-cause mortality after acute ischemic stroke- result from the Linz Stroke Unit Study</i> (ClinicalChemistry. 2017. 63:6)	721	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melihat kadar NT-proBNP sebagai nilai prognosis kejadian mortalitas pasien stroke iskemik fase akut.</li> <li>• Kadar NT-proBNP <math>&gt; 447</math> ng/L dengan <math>RR = 4,88</math>; 95% CI 2,41-9,88 dan <math>p &lt; 0,001</math> dan skor NIHSS <math>&gt; 3</math> dengan <math>RR = 7,87</math>; 95% CI 3,61-17,16 dan <math>p &lt; 0,001</math> sebagai prediktor <i>independent</i> mortalitas.</li> <li>• Pada analisis multivariat untuk melihat prediktor mortalitas, didapatkan hasil log NT-proBNP dengan <math>RR = 1,48</math>; 95% CI 1,04-2,09; <math>p = 0,028</math> dan log skor NIHSS dengan <math>RR = 1,13</math>; 95% CI 1,09-1,63; <math>p = 0,005</math>.</li> <li>• Untuk melihat kemampuan dalam memprediksi mortalitas didapatkan AUC 0,80 (95% CI 0,77-0,83) untuk NT-proBNP dan AUC 0,88 (95% CI 0,85-0,90) untuk skor NIHSS.</li> </ul>

Sepengetahuan penulis, penelitian tentang pemeriksaan kadar NT-proBNP dan skor NIHSS sebagai prediktor *functional outcome* pada pasien stroke iskemik fase akut belum pernah dilakukan di Indonesia. Perbedaan pada penelitian sebelumnya adalah penulis menggunakan populasi pasien stroke iskemik fase akut tanpa riwayat gangguan jantung seperti atrial

fibrilasi dan gangguan katup, sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan populasi subjek semua pasien stroke iskemik dan lebih menekankan pada stroke iskemik akibat kardioemboli. Penelitian Chen *et al.*, 2012 dan Dieplinger *et al.* tahun 2017 menggunakan *baseline* kadar NT-proBNP dan skor NIHSS untuk memprediksi kejadian mortalitas pasien paska stroke iskemik fase akut 90 hari setelah masa perawatan sedangkan pada penelitian ini *baseline* kadar NT-proBNP dan skor NIHSS digunakan sebagai sebagai prediktor *functional outcome* pasien stroke iskemik fase akut paska rawat inap dengan menggunakan skor mRS.